

МАТЕРИАЛЫ XIV МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2022»

УДК 616.8-092

**ФЕНОМЕН НЕЙРОГЕНЕЗА И ЕГО РОЛЬ  
В ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**Аван А.Т., Макеева А.В., Лущик М.В.**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: afonasi738@gmail.com*

На сегодняшний день одними из самых распространённых патологий нервной системы, являются: болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульты, в особенности у лиц пожилого и старческого возраста. Пациенты с травмами головного или спинного мозга – зачастую лица молодого и зрелого, трудоспособного возраста, занимающиеся экстремальными видами спорта, могут, вследствие травмы, потерять способность к самообслуживанию, трудоспособность, а в некоторых случаях – лишиться и самой жизни, и также, как и пациенты с нейродегенеративной патологией и инсультами, они рискуют утратить шанс вернуться к нормальной, полноценной жизни. На протяжении долгого времени считалось, что нервные клетки не восстанавливаются. В настоящий момент существует множество исследований, опровергающих это утверждение. Данный обзор посвящён рассмотрению вопросов, связанных с нейрогенезом, процессом формирования новых нервных клеток, факторами внутренней и внешней среды, влияющими на него, в том числе – нейротрофическими ростовыми факторами, медиаторами, возрастом, физическими и умственными нагрузками, социальной средой, вредными привычками, лекарственными средствами и ролью нейрогенеза, включая и адаптивную, в течении патологий нервной системы. Изучение феномена нейрогенеза является перспективной областью для дальнейших исследований, так как через неё, вероятно, лежит путь к усовершенствованию лечения пациентов с патологией нервной системы.

**Ключевые слова:** нейрогенез, инсульт, травмы головного мозга, травмы спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона

**THE PHENOMENON OF NEUROGENESIS AND ITS ROLE  
IN THE PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM**

**Avan A.T., Makeeva A.V., Luschik M.V.**

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health  
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: afonasi738@gmail.com*

To date, one of the most common pathologies of the nervous system are: Parkinson's disease, Alzheimer's disease, strokes, especially among the elderly and senile patients group. Patients with brain or spinal cord injuries are often young and mature people of working age, involved in extreme sports, may, due to injury, lose the self-care ability, work capacity, and in some cases, the injuries may be lethal. Also, like persons with neurodegenerative pathology and strokes, patients with brain or spinal cord injuries risk losing the chance to return to a normal, full-quality life. For a long time, it has been believed that nerve cells do not regenerate. At the moment, many studies refute this statement. This review is devoted to the consideration of issues related to neurogenesis, the process of formation of new nerve cells, factors of the internal and external environment that affect neurogenesis, including neurotrophic growth factors, mediators, age, physical and mental stress, social environment, bad habits and drugs. Furthermore, the review describes the role of neurogenesis, including adaptive role, in the course of pathologies of the nervous system. The study of the phenomenon of neurogenesis is a perspective area for further researches, since through it, probably, lies the way to improve the treatment of patients with pathology of the nervous system.

**Keywords:** neurogenesis, stroke, brain injuries, spinal cord injuries, Alzheimer's disease, Parkinson's disease

Нейрогенез – способность мозга формировать новые нейроны на протяжении всей жизни. Этот процесс состоит из трёх стадий. Первая стадия, стадия клеточной пролиферации заключается в следующем: нейрональные стволовые клетки претерпевают процесс асимметричного деления, в результате которого происходит возникновение прогениторов, прогениторные клетки затем делятся с образованием нейробластов. В следующей стадии – миграции – нейробласты формируют своеобраз-

ные цепочки, тангенциально мигрируют в направлении ольфакторной луковицы и, достигнув её, начинают перемещаться к месту конечного назначения. В ходе стадии дифференциации незрелая клетка преобразуется в клетку нейроглии или зрелую нервную клетку, при этом нейрон впоследствии интегрируется в нейрональную сеть [1]. Существуют следующие основные нейрогенетические зоны, являющиеся местами образования стволовых нервных клеток (НСК): субвентрикулярная зона

боковых желудочков (SVZ) или (CB3), находящаяся в составе латеральной стенки боковых желудочков и субгранулярная зона (SGZ) или (CG3) зубчатой извилины гиппокампа (ЗИГ) [2, с. 54]. При этом основным источником нервных стволовых клеток является субвентрикулярная зона боковых желудочков [3, с. 23]. За пределами нейрогенных зон нервные стволовые клетки дифференцируются только в нейроглию, а нейрогенеза не происходит [4].

**Цель исследования** – провести обзор литературных источников, в которых описывается феномен нейрогенеза и его роль в патологии нервной системы.

#### **Материалы и методы исследования**

Проанализированы данные литературных источников, содержащих информацию о нейрогенезе и его роли в патологии нервной системы.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Существуют эндогенные и экзогенные факторы, оказывающие влияние на нейрогенез. К эндогенным факторам можно отнести: гормональный фон, возрастные особенности, генетику, нейромедиаторы, нейротрофические пептиды. Экзогенные факторы составляют образ жизни и лекарственные вещества [4]. При этом значительное влияние на процесс генерации новых нервных клеток могут оказывать: антидепрессанты, противопаркинсонические средства [1]. Кроме того, изменения нейрогенеза могут проследиваться при ишемическом инсульте, что, в свою очередь зависит от зоны поражения, травмах головного и спинного мозга, нейродегенеративной патологии.

В экспериментах на животных получены данные об усилении нейрогенеза при внутрижелудочковом введении: фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, нейротрофического фактора мозга [1].

Есть множество медиаторов, оказывающих значительное влияние на нейрогенез. Глутаминовая кислота снижает ход пролиферации недифференцированных клеток, однако стимулирует процессы их дифференцировки. ГАВА способствует усилению процессов пролиферации нейральных клеток [5, с. 17]. Влияние 5-гидрокси триптамина на нейрогенез неоднозначно и зависит от подтипа его рецепторов и их локализации: воздействие медиатора на серотониновые рецепторы подтипа 5-HT<sub>2C</sub> в области сосудистого сплетения увеличивает пролиферацию прогениторов в СВЗ, в то же время нарушение взаимо-

действия серотонина с 5-HT<sub>2A</sub> рецепторами ведет к снижению пролиферации в СГЗ [1]. На нейрогенез также влияют катехоламины: снижение содержания дофамина приводит к угнетению пролиферации клеток в SVZ и SGZ, а снижение уровня норадреналина угнетает стадию пролиферации нейрогенеза в гиппокампе, однако не оказывает влияние на дифференциацию и выживание клеток, что, вероятно, может проследиваться при назначении пациентам ингибиторов моноаминоксидазы [4].

По мере старения мозга происходит снижение нейрогенеза в ЗИГ, СВЗ – основных зонах нейрогенеза. Установлено, что угнетение нейрогенеза в стадию пролиферации в стареющем гиппокампе детерминируется повышением уровня глюкокортикоидов, приводящих к снижению воздействия факторов, которые стимулируют нейрогенез, в частности – BDNF. Этим также можно объяснить угнетение нейрогенеза под воздействием стрессов [4]. В экспериментах на пожилых грызунах было выявлено, что с возрастом увеличивается экспрессия рецепторов кортикостерона в нервных стволовых клетках гиппокампа, и уменьшается концентрация следующих ростовых факторов: IGF-1, FGF-2, VEGF [6, с. 179]. Гиппокампальный нейрогенез увеличивается за счёт физических и умственных нагрузок. Данные, полученные в ходе экспериментов на животных свидетельствуют о том, что такие факторы, как никотин, алкоголь и опиаты способствуют ингибированию нейрогенеза [4]. Терапия антидепрессантами способствует усилению нейрогенеза в гиппокампе: данные, полученные при морфологическом исследовании материала пациентов, страдавших депрессией, указывают на усилении нейрогенеза при терапии трициклическими антидепрессантами – нортриптилином и кломипрамином и ингибиторами обратного захвата серотонина, в частности флуоксетином и серталином [1].

Травмы головного мозга сопровождаются нарушениями структуры и функции нервной ткани, которые могут приводить к когнитивным, поведенческим, неврологическим расстройствам, снижающим качество жизни пациентов, трудоспособность, а зачастую – становятся причиной летального исхода, в особенности – при повреждении продолговатого мозга. Известно также, что черепно-мозговые травмы детерминируют высвобождение биологически активных веществ, в частности – провоспалительных, обуславливающих развитие такого грозного процесса, как отёк головного мозга и проапоптических факторов. Не-

смотря на это, альтерация клеток головного мозга является также причиной высвобождения из внутриклеточного пространства ростовых нейротрофических факторов, оказывающих благоприятное воздействие на стадию пролиферации нейрогенеза. Так появляются нестин-экспрессирующие прогениторы, которые пролиферируют и мигрируют к СВЗ и ЗИГ. Также при травмах головного мозга в местах повреждений обнаруживаются новые клетки, мигрировавшие сюда из SVZ или SGZ, присутствие которых, вероятно, носит адаптивно-приспособительный характер [1].

Также, как и после ЧМТ, после травм спинного мозга пациенты могут лишиться возможности вернуться к нормальной, полноценной жизни, утратить трудоспособность. Спинальная травма характеризуется развитием воспаления и миграцией глиальных клеток к месту повреждения, при этом глиальные клетки неодинаково влияют на нейрогенез, в том числе и на дифференцировку прогениторных клеток. Всё зависит от того, воздействию каких провоспалительных факторов будут подвергаться глиальные клетки: влияние IL-4 на глию приводит к повышению трансформации олигодендроглии, а если микроглиальные клетки будут стимулироваться IFN $\gamma$  – наблюдается увеличение нейрогенеза при спинальной травме [1]. Следовательно, баланс этих цитокинов при данном виде травмы играет важную роль в процессе генерации новых нервных клеток, а разработка эффективных методов влияния на этот баланс открывает перспективы улучшения коррекции состояния пациентов со спинальной травмой.

Известно, что при инсульте ведущим типовым патологическим процессом является гипоксия нейронов вследствие ишемии определённого участка головного мозга. Причинами ишемии в данном случае могут служить закупорка артерий головного мозга эмболами, склеротические изменения сосудистой стенки, приводящие к снижению диаметра просвета артерий. В особенности данная проблема актуальна для пациентов пожилого и старческого возраста, у которых, как известно, присутствует атеросклеротическое поражение стенки сосудов, приводящее к агрегации эритроцитов и тромбоцитов, ухудшению эластических свойств сосудистой стенки, что выражается в увеличении её ригидности, которое, в свою очередь влечёт за собой рост ОПСС, ухудшение микроциркуляции и ишемию тканей, и как следствие – возрастание риска ишемического инсульта. Кроме того, атеросклеротические изменения являются

причиной нарушения функции рецепторов сосудистой стенки. Вследствие этого у больных данной возрастной группы нарушаются процессы формирования ответных реакций на гемодинамические и волевые расстройства, что также обуславливает повышенное артериальное давление у этой категории пациентов, которое является фактором риска при геморрагическом инсульте. Ишемическая форма циркуляторной гипоксии, развивающаяся при нарушении кровоснабжения головного мозга, вызывает тканевую гипоксию нейронов, что обуславливает генерацию активных форм кислорода, которые экспрессируют апоптоз и провоцируют каскад провоспалительных факторов. При ишемическом инсульте нейрогенез, вероятно, выполняет адаптивно-приспособительную функцию: нейробласты, при воздействии на них факторов, формирующихся при гипоксии, мигрируют в зону поражения, а в самих нейрогенетических зонах происходят следующие изменения: в SVZ наблюдается увеличение интенсивности пролиферации прогениторных клеток и нейробластов [1]. Существует ряд исследований, в которых рассматриваются вопросы, связанные с изменениями коркового нейрогенеза под воздействием ишемии. В исследовании Q. Li с соавторами в 2015 году выдвинули предположение, касаемое судьбы нейрональных предшественников в условиях ишемического поражения коры головного мозга крыс: несмотря на то, что эти клетки способны дифференцироваться в нейроны или астроцитарную глию, многие из них не достигают зрелости, что является одной из причин, по которым затрудняется регенерация у пациентов с ишемическими инсультами, следовательно, для более эффективного восстановления после инсульта необходима соответствующая медикаментозная терапия, стимулирующая этот процесс [3, с.25].

Рядом авторов показано, что изменения нейрогенеза находятся в зависимости от используемой в экспериментах на животных модели ишемии. Немаловажным остаётся так же то, что компенсации функции погибших клеток происходит в основном не из-за дополнительного увеличения количества клеток-предшественников, а с помощью инициации новых НСК, что по мнению авторов, влечёт за собой снижение восстановительного потенциала нейрогенеза. Кроме того, источником новых нейронов может являться астроцитарная глия, которая, по мнению авторов, способна превращаться в НСК, а те, пройдя соответствующие стадии, дифференцируются в зрелые нервные клетки. Подобными источниками также

могут быть функциональные нейроны, пещициты и клетки олигодендроглии [3, с.28].

Болезнь Альцгеймера, на сегодняшний день, является одной из самых распространённых патологий у лиц пожилого и старческого возраста. Качество жизни пациентов снижается, что часто проявляется в неблагоприятных изменениях личности, снижении или отсутствии способности поддерживать социальные отношения в коллективе, в том числе – общаться с близкими людьми. Болезнь Альцгеймера, по современным данным, полиэтиологична. Существует несколько теорий происхождения этой нейродегенеративной патологии, и одной из таких теорий является амилоидная. Данная патология обуславливается дегенеративными процессами в нейронах, в том числе и корковых, вызванными отложением нейروفибриллярных клубочков гиперфосфорилированного tau-протенина, что нарушает транспорт веществ внутри нервной клетки, а также внеклеточным накоплением сенильных бляшек – отложений амилоида-бета ( $A\beta$ ), который обладает токсическими свойствами и индуцирует апоптоз, что проявляется снижением когнитивных функций и сопровождается снижением массы головного мозга. В книге Гомазкова О.А. «Нейрогенез как адаптивная функция мозга» указано, что при болезни Альцгеймера происходит протеолиз белка амилоидного предшественника (APP) по 2 путям: амилоидогенному, при котором APP расщепляется  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами, и неамилоидогенному, который обуславливается расщеплением  $\alpha$ - и  $\gamma$ -секретазами белка амилоидного предшественника. В результате расщепления амилоидного предшественника  $\alpha$ -секретазой продуктом гидролиза, играющим роль в нейрогенезе, является домен sAPP. А при гидролизе APP только уже  $\beta$ -секретазой формируется внутриклеточный домен (AICD) и основной участник болезни Альцгеймера –  $A\beta$ .

Несмотря на повреждающее действие амилоида-бета, оказываемого на нервные клетки, он, по данным экспериментальных исследований способен стимулировать пролиферацию прогениторов в области гиппокампа. sAPP, образуемый в процессе гидролиза белка амилоидного предшественника в процессе неамилоидогенного пути, также, как и бета-амилоид увеличивает пролиферацию клеток, но в отличие от  $A\beta$  он может стимулировать процессы дифференцировки и миграцию прогениторных клеток. AICD, согласно результатам, полученным при исследовании нейрогенеза у грызунов в возрасте от полутора месяца до года, в противоположность sAPP, уменьшает про-

лиферацию прогениторных клеток в гиппокампе [1]. Так, при болезни Альцгеймера происходит появление новых нейронов в гиппокампе, увеличивается пролиферация в субвентрикулярной зоне, однако влияние на нейрогенез промежуточных соединений в процессе образования, в частности,  $A\beta$  – не однозначно. Из-за того, что путь гидролиза APP, а, следовательно, образование его конечных продуктов, по-разному влияющих на нейрогенез и патогенез при болезни Альцгеймера зависит от того, какими секретазами APP будет расщепляться, соотношение этих ферментов имеет большое значение, а разработка эффективных методов, позволяющих контролировать оптимальный баланс  $\alpha$ - и  $\beta$  – секретаз, вероятно, может увеличить шансы на улучшение терапии пациентов с данным заболеванием.

Болезнь Паркинсона обуславливается прогрессирующим снижением содержания дофамина в чёрной субстанции среднего мозга, что приводит к снижению тормозящего влияния данного нейромедиатора на неостриатум, который участвует в регуляции функций двигательных нейронов спинного мозга. У пациентов с данной патологией происходит депигментация чёрного вещества. При этом у больных отмечается ригидность, вынужденное положение, тремор, гипокинезия. Все эти симптомы, несомненно, снижают качество жизни пациентов, лишают их способности к самообслуживанию. Данная патология сопровождается нейральным воспалением и, соответственно, повышенным содержанием в ликворе провоспалительных факторов, к которым можно отнести: ФНО- $\alpha$ , интерлейкина 1-бета и NO [1]. Наличие оксида азота так же, как и в случае с серотонином, оказывает неоднозначное влияние на процесс нейрогенеза и зависит от локализации нейрогенетических зон: в SVZ и ольфакторной луковице присутствие NO обуславливает снижение процесса стадии пролиферации, но не влияет на генерацию новых нервных клеток в гиппокампе. Воспаление, развивающееся при болезни Паркинсона, угнетает нейрогенез, при этом наблюдается снижение числа пролиферирующих прогениторов в SVZ и SGZ – основных зонах нейрогенеза и обонятельной луковице. Кроме того, процесс угнетения нейрогенеза инициируется сниженным количеством ростовых нейротрофических пептидов: эпидермального фактора роста и цилиарного нейротрофического фактора. Восстановление нейрогенеза с помощью увеличения дофаминовой активности сопровождается улучшением моторной активности: при стимуляции дофаминовых

рецепторов D3 и D2 типа увеличивается пролиферация НСК в SVZ. Следовательно, получает право на существование предположение, что снижение нейрогенеза, наблюдаемое при болезни Паркинсона, коррелирует с одной из важнейших причин формирования данной патологии, а именно – снижением дофаминергической импульсации. Таким образом, болезнь Паркинсона сопровождается уменьшением нейрональных прогениторных клеток в гиппокампе и чёрной субстанции среднего мозга, снижением стадии пролиферации в субвентрикулярной зоне, общим снижением нейрогенеза, что отличает эту патологию от болезни Альцгеймера, ишемических инсультов, травм головного спинного мозга [1].

### Выводы

Проанализировав ряд научных исследований можно сделать вывод, что во взрослом мозге нервные клетки обладают способностью восстанавливаться, в том числе и при некоторых патологиях нервной системы. Адаптивно-приспособительное значение нейрогенеза в патологии прослеживается, в частности, при ишемическом инсульте, болезни Альцгеймера, тогда как при болезни Паркинсона происходит снижение образования новых нервных клеток. Изучение

феномена нейрогенеза – перспективная область для дальнейшего исследования, которая увеличивает шансы на более эффективную терапию больных с нейродегенеративной патологией, травмами головного и спинного мозга.

### Список литературы

1. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: ИБМХ, 2014. 85 с.
2. Петухова Е.О., Мухамедшина Я.О., Васильева О.Ю., Аксенова Л.Ю., Соловьева В.В., Гаранина Е.Е., Ризванов А.А., Зефирова А.Л., Исламов Р.Р., Мухамедьяров М.А. Стимулирование нейрогенеза в гиппокампе при болезни Альцгеймера // Гены & клетки. 2015. № 4. С. 54-59.
3. Ходанович М.Ю., Кисель А.А. Восстановительный постинфарктный нейрогенез: перспективы клинического применения // Трансляционная медицина. 2016. № 6. С. 21-31.
4. Тукаев Р.Д. Феномен нейрогенеза взрослого мозга в экспериментальных и клинических исследованиях; аспекты этиопатогенеза психических расстройств, психофармакотерапии и психотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-neyrogeneza-vzroslogo-mozga-v-eksperimentalnyh-i-klinicheskikh-issledovaniyah-aspekty-etiotopatogenez-a-psiicheskikh-rasstroystv> (дата обращения: 21.12.2021).
5. Добрынина Л.А., Лагода Д.Ю. Нейрогенез взрослого мозга – потенциальная терапевтическая мишень при дегенеративных заболеваниях головного мозга // Medica Mentis. 2018. №1. С. 16-18. DOI: 10.25697/MM.2018.01.04.
6. Artergiani B., Calegari F. Age-related cognitive decline: Can neural stem cells help us? Aging. 2012. Vol. 4. No. 3. P. 176-186.